

**Zur Beeinflussung des Blutgerinnungssystems durch
ein neues Diuretikum (Etozolin) bei gesunden
Freiwilligen**

Michael Fasbender

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0079

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
München

Direktor: Professor N. Zöllner

Zur Beeinflussung des Blutgerinnungssystems durch
ein neues Diuretikum (Etozolin) bei gesunden
Freiwilligen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Fasbender

aus

Elze / Han.

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Goossens

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.3.1977



Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	6
B. Experimenteller Teil	8
I. Versuchsplan	8
II. Verwendete Reagenzien und Methoden	12
1.) Thromboplastinzeit	12
2.) Partielle Thromboplastinzeit	13
3.) Thrombinzeit	14
4.) Thrombelastogramm	15
C. Ergebnisse und statistischer Teil	17
I. Auswertung der Daten	17
Abweichungen vom Versuchsplan	17
1.) Ausfälle	17
2.) Anamnestische Daten	17
II. Ergebnisse	19
1.) Ausfälle in Folge von Unverträglichkeiten und Nichteinnahme	19
2.) Etozolinreduktion	19
3.) Meßwerte	20
4.) Nebenwirkungen der Testmedikation	21
D. Diskussion	42

	Seite
E. Zusammenfassung	46
F. Literaturverzeichnis	48
G. Lebenslauf	50

A. Einleitung

Im Verhältnis zu der großen Zahl von Patienten, welche die im Handel befindlichen gebräuchlichen Diuretika bekommen, sind erhebliche oder gar toxische Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen und richtiger Indikation relativ selten (4).

Die meisten klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen der Diuretika resultieren nach H. Holzgreve (4) aus:

- 1) Einer Wirkung, die über das erwünschte therapeutische Maß hinausgeht (z.B. akute Dehydratation, Hyperkaliämie bei kaliumsparenden Diuretika)
- 2) Unerwünschten pharmakologischen Begleitwirkungen (z.B. Kaliumverlust, Störung des Säure-Basen-Haushaltes, Harnsäureretention, eventuell diabetogene Wirkung)
- 3) Gegenregulationen des Organismus, die dem Eingriff in die Homöostase des Salz- und Wasserhaushaltes durch Diuretika entgegenwirken (z.B. sekundärer Aldosteronismus, eventuell diabetogene Wirkung)
- 4) Dem Versuch, erwartete oder bereits eingetretene Nebenwirkungen zu therapieren (z.B. Hyperkaliämie und Dünndarmulzera nach Kaliumsubstitution).

Demgegenüber sind toxische und allergische Nebenwirkungen (z.B. Harnstörungen, Granulo- und Thrombozytopenien, Hautexantheme) ausgesprochen selten.

Ganz allgemein verringern sämtliche Diuretika das

Plasmavolumen und führen damit zu einem Anstieg des Hämatokrits, der demnach nicht einer Erythrozytenzunahme entspricht (4).

Durch die Hämokonzentration kann eine Verschlechterung der Herz-Kreislaufsituation eintreten (Thrombosegefahr) (6, 5).

Nur im Augenblick der massiven Mobilisierung der interstitiellen Flüssigkeit kann der Hämatokritwert vorübergehend auch absinken.

Es ist oft schwer, die Nebenwirkungen von Veränderungen durch die Grundkrankheit abzutrennen.

Wir versuchten deshalb, eine Beeinflussung des Blutgerinnungssystems durch das Diuretikum Etozolin bei gesunden Freiwilligen nachzuweisen oder auszuschließen, da theoretisch Veränderungen durch Einströmen thromboplastischer Aktivitäten aus der Gewebsflüssigkeit mit gegebenenfalls Auftreten einer thrombophilen Diathese auftreten könnten.

B. Experimenteller Teil

I. Versuchsplan

Es wurden zwei Versuchsgruppen zu 11, bzw. 13 Probanden getestet mit der Medikation:

1. Gruppe A: Etozolin
2. Gruppe B: Placebo

Als Versuchspersonen dienten körperlich gesunde, männliche Probanden zwischen 20 und 30 Jahren.

Die Zuordnung der Probanden zu den Versuchsgruppen erfolgte streng zufällig nach einem vom Biometriker erstellten Zufalls-Code. Die Probanden traten in der Reihenfolge, in der sie zur Behandlung erschienen, in den Versuch ein und erhielten jeweils die ihnen durch den Zufalls-Code vorherbestimmte Medikation.⁺

Zusätzliche Nebenmedikation

Während der Prüfung sollten außer den Prüfpräparaten keine Medikamente eingenommen werden. Ausnahmen

+) Die Abpackung der Testmedikation nach dem Zufalls-Code erfolgte bei der Firma Gödecke, Freiburg im Breisgau, der wir für die Zurverfügungstellung der Präparate danken.

wurden für Einzelfälle (Kopfschmerztabletten etc.) nach Absprache mit dem Leiter der Prüfung durch diesen besonders zugelassen.

Diät und Flüssigkeitszufuhr

Diät und Flüssigkeitszufuhr waren nicht beschränkt. Jedoch sollten diätetische Exzesse (incl. Alkohol, Kaffee und Tee) vermieden werden. Ein Rauchverbot wurde nicht erlassen.

Dauer der Prüfung

Die Prüfung dauerte bei jedem Probanden 35 Tage (Tag 1 - 35)

Einteilung: Dieser Zeitraum teilte sich in Vorperiode (Tag 1- 7), Verabreichungsperiode (Tag 8 - 28) und Nachbeobachtung (Tag 29 - 35).

Verabreichung und Dosierung

Am Tag 8 wurde mit der Einnahme der Prüfmedikamente nach der Blutentnahme begonnen.

An den folgenden Tagen der Prüfung wurden die Prüfmedikamente morgens um 7.00 Uhr oral eingenommen.

Am Tag	10	Am Tag	20
" "	12	" "	22
" "	14	" "	24
" "	16	" "	26
" "	18	" "	28

An den Einnahmetagen erhielt der Proband somit als Tagesdosis entweder:

400 mg Etozolin

oder

Placebo mit 0 mg Etozolin.

An den folgenden Tagen erhielt er keine der Prüfsubstanzen:

Während der Vorperiode: an den Tagen 1- 7.

Während der Therapieperiode (also jeden 2. Tag keine)

Am Tag	9	Am Tag	19
" "	11	" "	21
" "	13	" "	23
" "	15	" "	25
" "	17	" "	27

Während der Nachbeobachtung: am Tag 29 - 35.

Aufschrift auf den Medikamenten-Behältern

Die Prüfer erhielten die Test-Medikation in Behältern mit 11 Dragees, auf denen eine fortlaufende Nummer vermerkt wurde. Die verschiedenen Testmedikationen waren äußerlich nicht unterscheidbar.

Eine Entschlüsselungsliste wurde im verschlossenen Umschlag beigegeben und erst nach Versuchsende geöffnet.

Der Versuch war demnach doppelblind.

Gerinnungsbezogene Laboruntersuchungen während der Prüfung

Bei jedem Probanden wurden an insgesamt 6 Meßzeitpunkten (1., 8., 15., 22., 29. und 36. Tag) folgende gerinnungsbezogene Parameter gemessen:

- (1) Thromboplastinzeit (PT, sec)
- (2) Partielle Thromboplastinzeit (PTT, sec)
- (3) Thrombinzeit (Thr, sec)
- (4) Fibrinogen (Fibr., mg)
- (5) Thrombozytenzahl (T.zahl)
- (6) Plättchen-Agglutinationstest (PAT)
- (7) Spontanfibrinolyse (S.lyse)
- (8) Standardpapierfibrinolyse (SFP-Lyse)
- (9) Thrombelastogramm (Reaktionszeit, r,min)
- (10) Thrombelastogramm (maximale Amplitude, ma, mm)

An Medikations-Einnahmetagen wurden die Messungen jeweils 3 Stunden nach Substanzeinnahme durchgeführt.

Es handelt sich um eine Teamarbeit, bei der weitere gerinnungsphysiologische und klinische Parameter von anderen Untersuchern ermittelt wurden und von diesen veröffentlicht werden.

II. Verwendete Reagenzien und Methoden

Die Blutabnahmen zur Herstellung des für unsere Tests verwendeten Citratplasmas wurden immer vom selben Untersucher mit 20 ml Plastikspritzen blasenfrei aus der Cubitalvene vorgenommen. Die Patienten fanden sich dazu jeweils zur gleichen Tageszeit in der Klinik ein. Das Citratblut (ein Teil Natriumcitrat-Lösung 3,8 % + neun Teile Blut) wurde sofort nach Abnahme bei 3000 r p m 5 min zentrifugiert. Das Citratplasma wurde über den Formelementen abgehebert und folgende Parameter bestimmt:

1.) Thromboplastinzeit (PT, sec)

Nach der sog. Quick-Lehmann-Modifikation der Original-Quick-Methode (8, 12). Gewebsthromboplastin und Ca^{++} -Ionen werden in standardisierter Menge bei 37° C zu dem zu untersuchenden Citrat-Plasma gegeben. Verlängerungen werden durch Verminderung von Fibrinogen, besonders aber durch den Abfall von Faktor II, V, VII und X bedingt. Die Zeit vom Zusatz der Ca^{++} -Ionen bis zum Auftreten eines Gerinnsels bezeichnet man als Thromboplastinzeit (13). Sie wird

angegeben in Prozent der Norm (abgelesen an einer Eichkurve, die durch Verdünnung eines Normalplasma hergestellt wurde).

Wir haben in dieser Arbeit lediglich die gemessenen Gerinnungszeiten verwendet und jeweils in Beziehung gesetzt zu den sog. Null- oder Kontrollwerten vor der Medikation, d.h. während der Vorperiode.

In allen Fällen sind Doppelbestimmungen durchgeführt worden.

Reagenzien: Natriumcitrat-Lösung	3,8 %
CaCl ₂ -Lösung	m/25
Thromboplastin-Lösung	Roche ^R

Normalwert: 77 - 100 %

Die Thromboplastinzeit eignet sich gut zur Überwachung der Therapie mit oralen Antikoagulantien vom Cumarin- oder Phenandiontyp, welche die Faktoren II, VII, IX und X senken. Heparin beeinflusst den Test.

2.) Partielle Thromboplastinzeit (PTT, sec) (7, 10, 11)

Ähnlich wie beim Quick-Test wird die Gerinnungszeit von Citratplasma nach Zusatz des sog. partiellen Thromboplastins gemessen.

Normalwerte: 40 - 60 sec

Eine Verlängerung über diese Normzeiten zeigt eine Gerinnungsstörung des Intrinsic-Systems an (14). Sie erfaßt die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, VIII, IX, XI und XII pauschal. Es

werden also auch alle mit dem Quick-Test erfaßbaren Faktoren mitbestimmt (9).

In allen Fällen sind Doppelbestimmungen durchgeführt worden.

Reagenzium: Natriumcitrat-Lösung 3,8 %
CaCl₂-Lösung m/25
PTT Reagens Roche^R

Durch die Bestimmung der PTT läßt sich unter Umständen ein Mangel an den Faktoren VIII und IX qualitativ und damit evt. eine hämophile Diathese diagnostizieren (9, 10).

Cumarinderivate reduzieren alle Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (2). Der Faktor IX wird mit dem Quick-Test nicht erfaßt.

3.) Thrombinzeit (Thr, sec) (1):

Thrombin wird bei 37⁰ C in definierter Menge zu dem zu untersuchenden Citratplasma gegeben. Der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts wird bestimmt.

In allen Fällen wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Normalwerte: 17 - 24 sec

Reagenzien: Natriumcitrat-Lösung 3,8 %
Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer-Lösung,
ph 7,6
Test-Thrombin-Lösung (Behringwerke AG)

Verlängerungen der Gerinnungszeit können durch Fibrinogenmangel oder durch Antithrombine bedingt

sein, wie z.B. Heparin oder Fibrinogenspaltprodukte. Der Test eignet sich besonders zur Kontrolle der Heparin- und fibrinolytischen Therapie.

4.) Thrombelastogramm (Methode nach Hartert) (5)

Prinzip:

In einer Küvette wird Citratblut mit Paraffin überschichtet. In diese um die Hochachse zum Pendeln gebrachte Küvette ragt ein torsionselastisch aufgehängter Stift. Die langsam entstehende Verbindung des Stiftes mit der Küvettenwand durch kohärente Fibrinmoleküle bringt eine Torsion des Stiftes zustande, die photokymographisch registriert wird. Die Registrierung liefert das Thrombelastogramm: Zu Beginn wird bis zum Ende der Reaktionszeit r eine gerade Linie aufgezeichnet, die sich bei Einsetzen der Gerinnung nach oben und unten symmetrisch zu einer Hüllkurve auffächert, bis ein Maximum erreicht ist. Dabei liefert die Steilheit der Anstiege ein Maß für die Gerinnungsgeschwindigkeit und die Maximalamplitude ein Maß für die maximale Thrombus-Elastizität.

Reagenzien:

1,29 % isotone Calciumchloridlösung
Paraffinöl

Ausführung der Methode:

Man bringt mit einer evtl. siliconierten Pipette genau 0,30 ml Zitratplasma in die im TEgraphen eingesetzte und mindestens 5 Minuten vorgewärmte

Küvette und setzt genau 0,06 ml Calciumchloridlösung durch Einspritzen mit einer Tuberkulinspritze zu. Man stoppt den Augenblick des Einspritzens mit der Uhr; auf den Zeitpunkt des Rekalzifizierens des Zitratsplasmas bezieht man alle Zeitangaben der Messung.

Nun senkt man den Schwingstift in das Plasma ein, gibt Paraffinöl bis zum Überlaufen auf die Plasmaoberfläche und stellt den entsprechenden Sichtzeiger auf den zugehörigen Kurvenausgangspunkt auf der Skala. Danach verläuft die Registrierung der TEgraphischen Kurve automatisch ohne weitere Beaufsichtigung.

Reaktionszeit, r , und Maximalamplitude, m , werden in mm aus dem TEG abgemessen. Wobei für die Reaktionszeit die Papiergeschwindigkeit von 2mm/min zu berücksichtigen ist. Es ergeben sich dann r in min und m in mm.

Auf diese Weise kann man die gemessenen Strecken von mm in min umrechnen.

C. Ergebnisse und statistischer Teil

I. Auswertung der Daten

Abweichungen vom Versuchsplan

1. Ausfälle

Zwei Probanden sind vorzeitig aus dem Versuch ausgeschieden. Die Ausfälle sind in einer separaten Liste detailliert aufgeführt (Tabelle I). Aus den Ausfällen selber (bes. Pat. Nr. 19) sind Rückschlüsse über den Einfluß der Test-medikation zu entnehmen. Diese Probanden sind von der statistischen Auswertung ausgeschlossen worden.

2. Anamnestische Angaben

Eine Übersicht über die anamnestischen Daten Geschlecht, Alter und Gewicht gibt Tabelle II. Man erkennt, daß die zwei Versuchsgruppen recht gut vergleichbar sind.

Tabelle II

Verteilung von Geschlecht, Alter und Gewicht				
Behandlungs- gruppe	Anz. d. Prob.	Geschlecht	Alter Streube- reich	Gewicht (Kg) Streube- reich
Etozolin	11	11 ♂ ^x	20-30 J.	69 - 85
Placebo	13	13 ♂ ^x	20-29 J.	64 - 86

II. Ergebnisse

1.) Ausfälle in Folge von Unverträglichkeiten und Nichteinnahme

Eine Übersicht über die Abbrüche ist in Tabelle I gegeben. In der Etozolin-Gruppe waren es zwei Fälle, die nach 3 Wochen ausfielen.

Die Ausfälle hängen jedoch nicht mit dem Blutgerinnungssystem zusammen und ein Unterschied zur Placebo-Gruppe im statistischen Sinn ist nicht festzustellen. Dafür sind die Gesamt-Häufigkeiten zu gering.

Bemerkenswerterweise hat es in der Placebo-Gruppe keinen Abbruch gegeben.

2.) Etozolin-Reduktion

Die Menge der Testmedikation während des Versuchszeitraumes brauchte bei keinem Probanden, außer den beiden Ausfällen, reduziert werden.

Tabelle I

Ausfälle mit Begründung					
Behandlungsgruppe	Anzahl der Probanden	Ausfälle in den ersten 3 Wo.	Begründung	Ausfälle nach 3 Wochen Pat. Nr.	Begründung
Etozolin	11	-	-	19	Abbruch nach 3 Wochen: schwere Kopfschmerzen (retroauriculär) und Schwindel
				11	Abbruch nach 3 Wochen: Kopfschmerzen, Schwindel und berufliche Terminschwierigkeiten
Placebo	13	-	-	-	-

3.) Meßwerte

Die Tabellen III bis IV geben - stellvertretend für die erhaltenen Meßwerte - die Meßwerte der untersuchten Parameter zu folgenden Zeitpunkten wieder:

(I) Prüfungstag 1 (Vorperiode)

(II) Prüfungstag 28

(5. Messung am Ende der Medikation)

Für die Daten werden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Ferner wurde mittels Kovarianzanalyse getestet, ob sich die beiden Versuchsgruppen von einander unterscheiden.

Eine Übersicht über die Mittelwerte, Standardabweichungen, sowie die Variationskoeffizienten der Variablen findet man in Tabelle VIII bis X; die zugehörigen graphischen Darstellungen in Abbildungen 1 bis 10.

Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen konnten statistisch nicht gesichert werden. Dies mag aber natürlich an der großen Fehlerbreite der Messungen bzw. an der geringen Zahl von Probanden liegen.

Die geringen Unterschiede bewegen sich augenscheinlich alle im Bereich des Zufalls, wobei aber auch zu berücksichtigen ist, daß bei derart kleinen Probandenzahlen selbst größere Unterschiede noch als statistisch unauffällig bezeichnet werden müssen.

4.) Nebenwirkungen der Testmedikation

Die Nebenwirkungen der Testmedikation sind in Tabelle XI aufgelistet. Auffällig ist die höhere Zahl der Probanden in der Etozolin-Gruppe; jedoch ist der Unterschied wegen der geringen Gesamtzahl der Probanden statistisch kaum abzusichern.

Legende zu den Tabellen III bis X

In allen nachstehenden Tabellen sind die aufgeführten Einzelwerte zu den gemessenen Parametern

Thromboplastinzeit,
Partielle Thromboplastinzeit,
Thrombinzeit,
Thrombelastogramm (Reaktionszeit) und
Thrombelastogramm (maximale Amplitude)

schon die Mittelwerte von Doppelbestimmungen.

Tabelle III

Behandlungsgruppe A: Etozolin

Lfd. Nr.	Probanden- nummer	Tabl. Nr.	Thromboplastinzeit (Pt, sec)		Partielle Thromboplastinzeit (PTT, sec)	
			M e s s u n g		M e s s u n g	
			I	V	I	V
1	1	680	11.1	11.2	35.6	36.1
3	3	682	11.8	11.1	35.2	34.8
4	4	683	11.8	11.8	36.8	35.7
6	6	685	11.7	-	36.9	-
8	8	687	12.4	11.8	41.7	37.4
11	11	690	11.0	-	33.4	-
12	12	691	11.1	11.1	40.0	32.9
15	15	694	11.4	13.3	34.4	42.3
19	19	698	11.5	-	36.9	-
20	20	699	11.4	11.9	34.4	37.7
24	24	703	11.1	11.9	35.6	36.7
Mittelwert			11.50	11.78	36.41	36.67
Standardabweichung			0.42	0.72	2.46	2.71
Variationskoeffizient			3.65	6.15	6.80	7.38

Tabelle IV

Behandlungsgruppe A: Etozolin

Lfd. Nr.	Probanden- nummer	Tbl. Nr.	Thrombinzeit (Thr, sec)	
			Messung	
			I	V
1	1	680	20.9	20.5
3	3	682	23.6	20.0
4	4	683	21.5	25.4
6	6	685	23.9	-
8	8	687	28.2	22.1
11	11	690	20.2	-
12	12	691	22.0	20.3
15	15	694	22.2	24.4
19	19	698	23.4	-
20	20	699	21.4	23.2
24	24	703	21.0	22.2
Mittelwert			22.58	22.28
Standardabweichung			2.26	1.90
Variationskoeffizient			10.00	8.54

Behandlungsgruppe A: Etozolin

Tabelle V

Lfd. Nr.	Probanden- nummer	Tabl. Nr.	Thrombelastogramm (Reaktionszeit r, min)		Thrombelastogramm (maximale Amplitude ma, mm)	
			M e s s u n g		M e s s u n g	
			I	V	I	V
1	1	680	8.2	8.7	53.5	48.0
3	3	682	7.2	7.7	57.0	57.5
4	4	683	6.2	9.5	63.0	56.0
6	6	685	7.2	-	54.0	-
8	8	687	10.5	8.2	54.0	52.0
11	11	690	8.2	-	51.5	-
12	12	691	8.5	8.2	41.0	46.5
15	15	694	7.7	14.0	47.0	54.0
19	19	698	7.2	-	57.5	-
20	20	699	6.7	8.5	50.0	55.5
24	24	703	8.0	9.7	47.0	45.5
Mittelwerte			7.84	9.22	52.31	51.87
Standardabweichung			1.14	1.98	6.00	4.64
Variationskoeffizient			14.54	21.38	11.08	8.94

Behandlungsgruppe B: Placebo

Tabelle VI

Lfd. Nr.	Probandennummer	Tbl. Nr.	Thromboplastinzeit (Pt, sec)		Partielle Thromboplastinzeit (Pt, sec)		Thrombinzeit (Thr, sec)	
			Messung		Messung		Messung	
			I	V	I	V	I	V
2	2	681	12.1	11.8	38.7	38.2	27.0	21.2
5	5	684	11.1	10.7	32.4	32.7	18.7	17.3
7	7	686	11.2	10.8	34.6	33.5	22.7	20.7
9	9	688	11.2	11.3	34.6	34.4	21.4	21.9
10	10	689	13.2	13.2	43.7	38.3	31.2	23.6
13	13	692	11.1	13.1	36.0	42.5	18.4	23.6
14	14	693	11.7	12.6	42.4	39.1	19.4	24.5
16	16	695	12.0	12.9	35.9	39.8	22.2	23.4
17	17	696	11.2	12.0	42.6	38.3	17.5	21.1
18	18	697	11.1	11.9	35.7	36.5	20.9	21.2
21	21	700	10.7	12.1	33.9	37.9	20.6	23.0
22	22	701	11.3	11.8	34.7	37.9	22.9	21.5
23	23	702	10.9	12.8	34.2	41.6	20.8	24.0
Mittelwert			11.43	12.08	36.88	37.60	21.76	22.15
Standardabweichung			0.61	0.83	3.13	2.65	3.72	1.86
Variationskoeffizient			5.35	6.91	8.48	7.04	17.10	8.39

Behandlungsgruppe B: Placebo

Tabelle VII

Lfd. Nr.	Probanden- Nummer	Tbl. Nr.	Thrombelastogramm (Reaktionszeit r, min)		Thrombelastogramm (maximale Amplitude ma, mm)	
			M e s s u n g		M e s s u n g	
			I	V	I	V
2	2	681	10.2	8.7	52.0	49.5
5	5	684	7.5	6.0	72.5	48.0
7	7	686	7.7	7.0	64.0	61.5
9	9	688	8.0	8.0	46.0	47.0
10	10	689	11.2	12.0	45.5	48.0
13	13	692	7.7	14.2	44.5	53.5
14	14	693	7.2	10.5	55.0	53.0
16	16	695	10.2	13.5	53.0	44.5
17	17	696	7.7	9.75	51.0	50.0
18	18	697	7.75	10.2	45.0	45.0
21	21	700	7.2	10.0	54.0	52.0
22	22	701	8.7	8.7	51.0	47.5
23	23	702	7.7	10.0	46.0	47.0
Mittelwert			8.51	9.90	52.82	49.51
Standardabweichung			1.39	2.35	8.25	4.37
Variationskoeffizient			16.42	23.97	15.60	8.88

Tabelle VIII

Mittelwerte der 2 Behandlungsgruppen nach Zeitpunkt und Variable aufgeschlüsselt

Test	Beh.Gr.	Anz. der Prob.	Zeitpunkt					
			1	2	3	4	5	6
Thromboplastin- zeit	A (v)	11	11.50	11.45	11.55	11.91	11.78	11.90
	B	13	11.43	11.18	12.06	12.16	12.08	11.97
Partielle Thromboplastin- zeit	A (v)	11	36.41	36.14	36.26	36.49	36.67	37.61
	B	13	36.88	36.23	37.63	37.15	37.60	36.83
Thrombinzeit	A (v)	11	22.58	21.61	22.26	23.08	22.28	23.16
	B	13	21.76	21.54	22.31	22.80	22.15	22.25
Thrombelastogramm (max. Amplitude ma, mm)	A (v)	11	52.31	52.25	52.18	52.30	51.87	49.60
	B	13	52.82	50.15	51.92	51.42	49.51	51.42
Thrombelastogramm (Reaktionszeit r, min)	A (v)	11	7.84	8.20	8.51	9.47	9.22	8.72
	B	13	8.51	8.88	9.71	9.92	9.90	9.26

Beh.-Gr. A = Etozolin Beh.-Gr. B = Placebo

Tabelle IX

Standardabweichung der 2 Behandlungsgruppen nach Zeitpunkt und Variable aufgeschlüsselt

Test	Beh.Gr.	Anz. der Prob.	Zeitpunkt					
			1	2	3	4	5	6
Thromboplastin- zeit	A (v)	11	0.42	0.41	0.69	0.62	0.72	0.36
	B	13	0.61	0.55	0.38	0.53	0.83	0.42
Partielle Thromboplastin- zeit	A (v)	11	2.46	3.04	3.34	2.87	2.71	2.39
	B	13	3.13	2.66	2.02	2.20	2.65	1.41
Thrombinzeit	A (v)	11	2.26	2.14	1.94	1.83	1.90	2.14
	B	13	3.72	2.18	1.73	1.43	1.86	2.44
Thrombelastogram (max.Amplitude ma, mm)	A (v)	11	6.00	3.82	5.07	6.57	4.64	4.10
	B	13	8.25	3.71	3.37	6.53	4.37	5.06
Thrombelastogramm (Reaktionszeit r, min)	A (v)	11	1.14	1.37	1.41	1.89	1.98	1.61
	B	13	1.39	1.37	1.47	2.08	2.35	1.20

Beh.-Gr. A = Etozolin Beh.-Gr. B = Placebo

Tabelle X

Variationskoeffizienten der 2 Behandlungsgruppen nach Zeitpunkt und Variable aufgeschlüsselt

T e s t	Beh.Gr.	Anz. der Prob.	z e i t p u n k t					
			1.	2.	3.	4.	5.	6.
Thromboplastin- zeit	A(v) B	11	3.65	3.59	6.00	5.21	6.15	3.02
		13	5.35	4.95	3.16	4.38	6.91	3.52
Partielle Thromboplastin- zeit	A(v) B	11	6.80	8.40	9.20	7.81	7.38	6.35
		13	8.48	7.34	5.36	5.92	7.04	3.81
Thrombinzeit	A(v) B	11	10.00	9.90	8.70	7.92	8.54	9.24
		13	17.10	10.12	7.74	6.22	8.39	10.93
Thrombelasto- gramm (max.Amplitude ma, mm)	A(v) B	11	11.08	7.31	9.71	12.50	8.94	8.26
		13	15.60	7.02	6.49	12.70	8.88	9.80
Thrombelasto- gramm (Reaktionszeit r, min)	A(v) B	11	14.54	16.70	15.57	18.96	21.38	18.46
		13	16.42	15.42	15.14	20.97	23.73	12.93

Beh.Gr.A = Etozolin; Beh.Gr. B = Placebo

Tabelle XI

Nebenwirkungen			
Behandlung	Anz. der Prob.	Prob. Nr.	Nebenwirkungen leichterer Art, die nicht zu Änderung der Medikation zwangen
Etozolin	11	1	Müdigkeit
		4	Gewichtsverlust v. 3 kg
		6	Durchfall, Urticaria
		8	Schwächegefühl
		11	Magenschmerzen
		12	Müdigkeit
		15	Gliederschmerzen
		19	Schlafstörungen
		20	starke Kopfschmerzen
Placebo	13	5	Magenbeschwerden, Durst
		14	Kopfschmerzen
		23	Übelkeit
			starker Durchfall

Legende zu den Abbildungen 1 bis 10

Die folgenden Abbildungen 1 bis 10 auf den Seiten 32 - 41 geben die durchschnittlichen Werte der untersuchten Parameter zu den 6 Meßzeitpunkten wieder.

Zur besseren Übersicht wurden Stab- und Kurvendiagramme angefertigt.

Die Säulen E (Etozolin) und P (Placebo) stellen die jeweiligen Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen dar.

Bei der Interpretation der Abbildungen muß darauf geachtet werden, daß die Ordinatenachse aus Platzgründen unterbrochen ist.

Abb.1 Thromboplastinzeit (PT, sec)

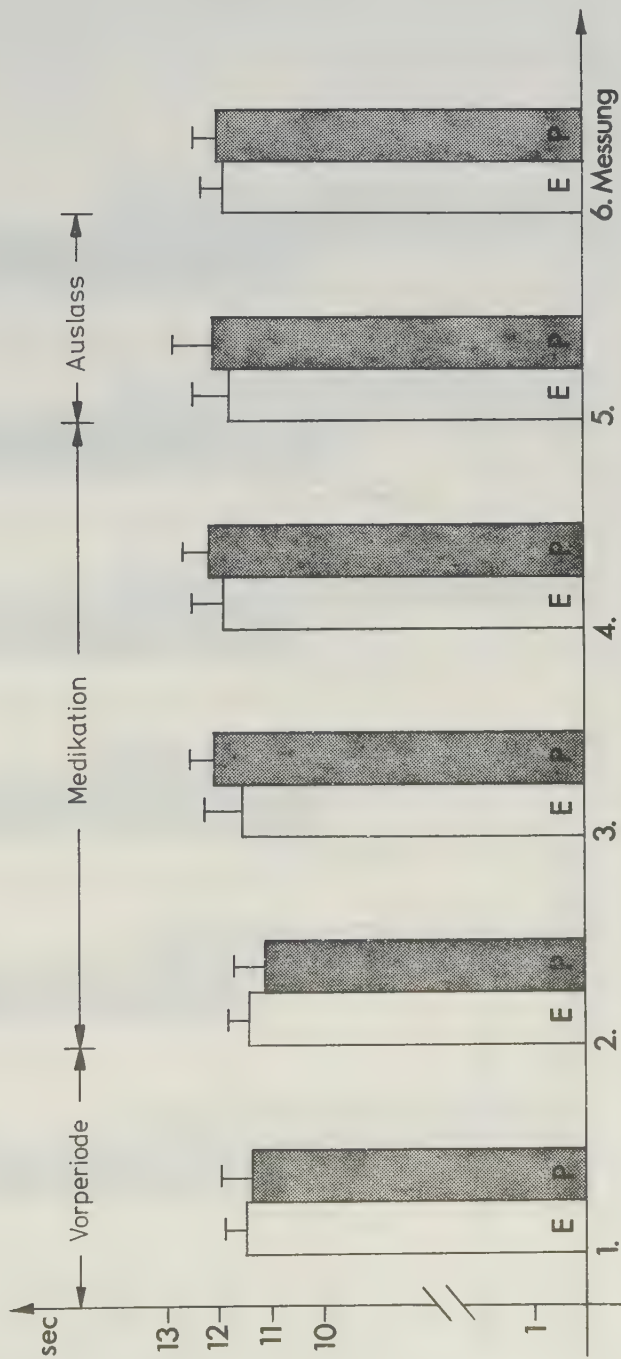


Abb. 2 Partielle Thromboplastinzeit (PTT, sec)

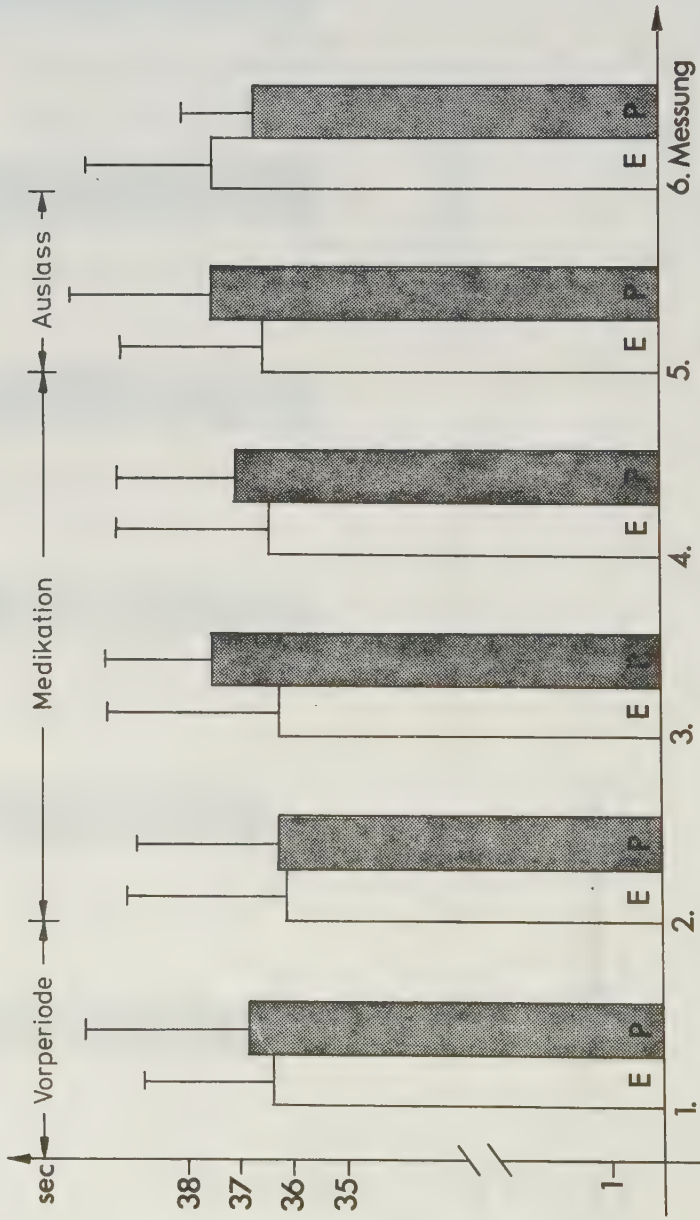


Abb. 3 Thrombinzeit (Thr, sec)

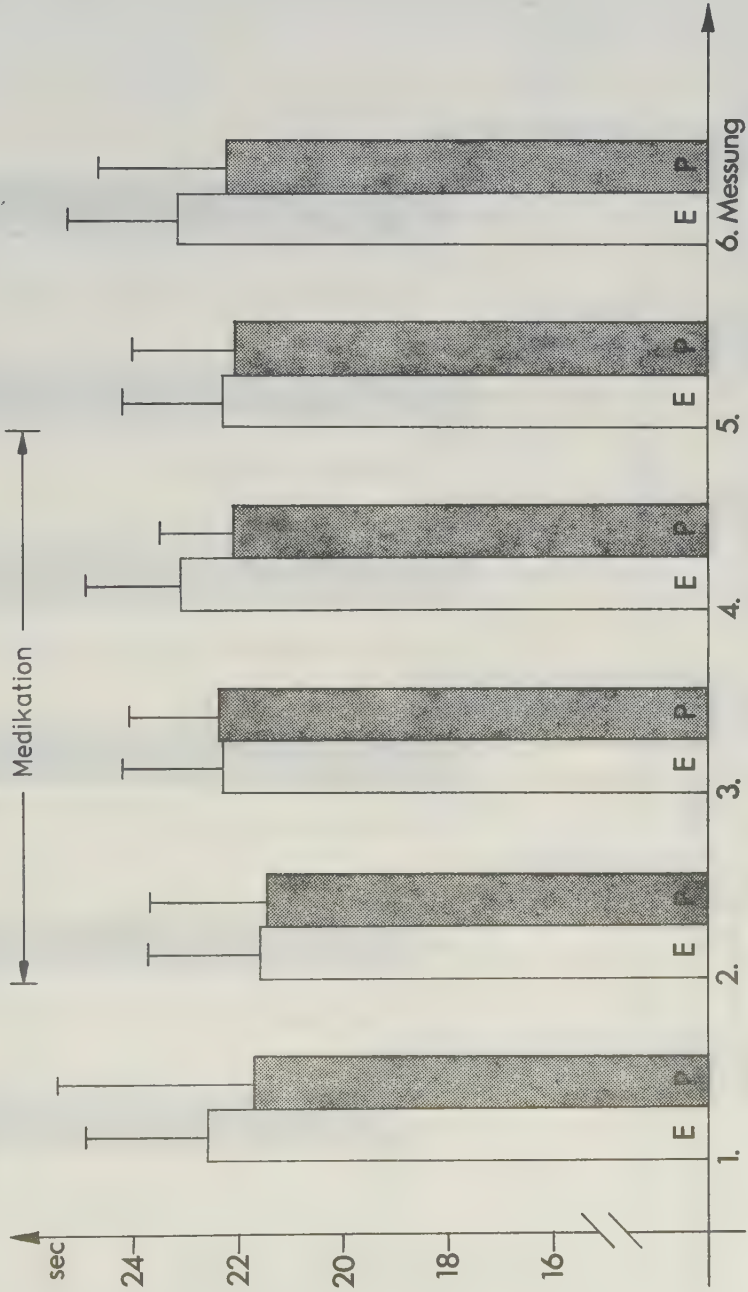
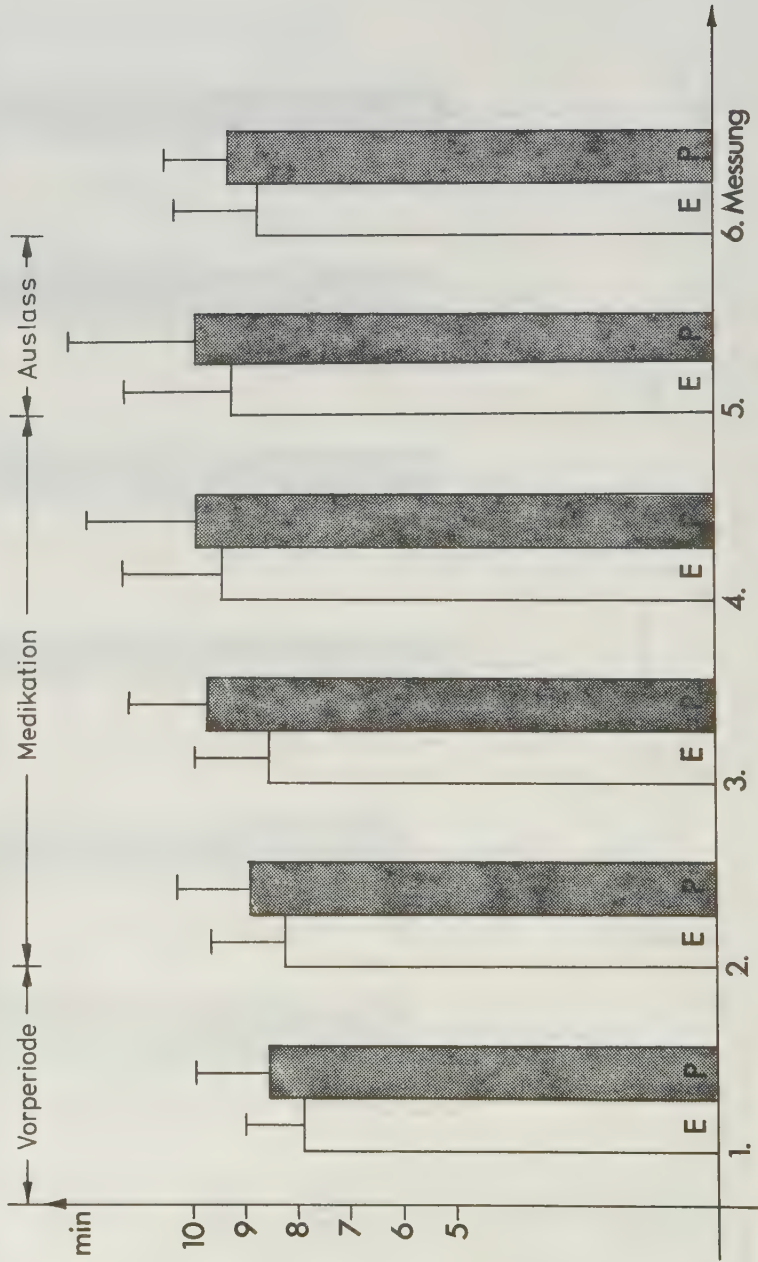


Abb.4 Thrombelastogramm (Reaktionszeit r, min)



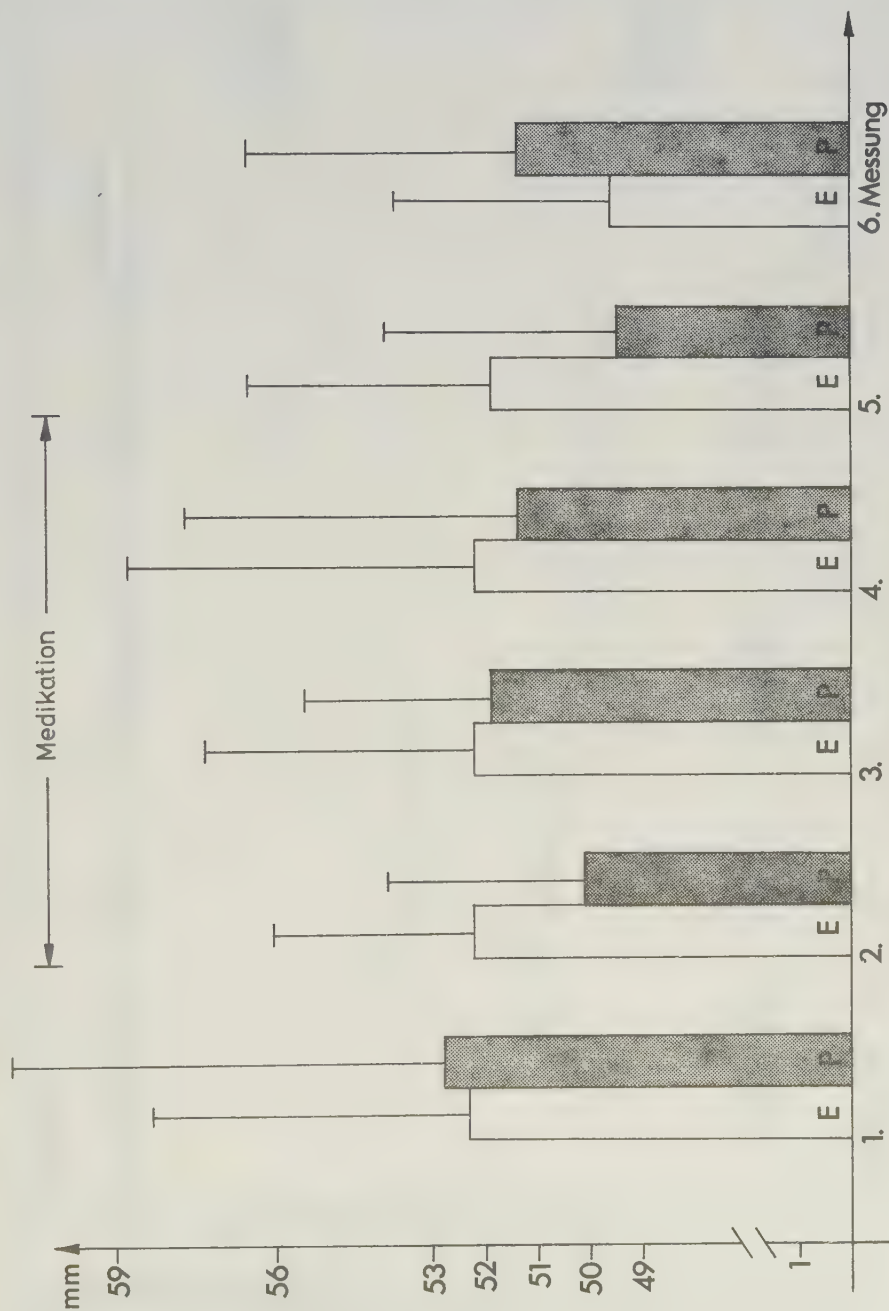


Abb. 5 Thrombelastogramm (maximale Amplitude ma, mm)

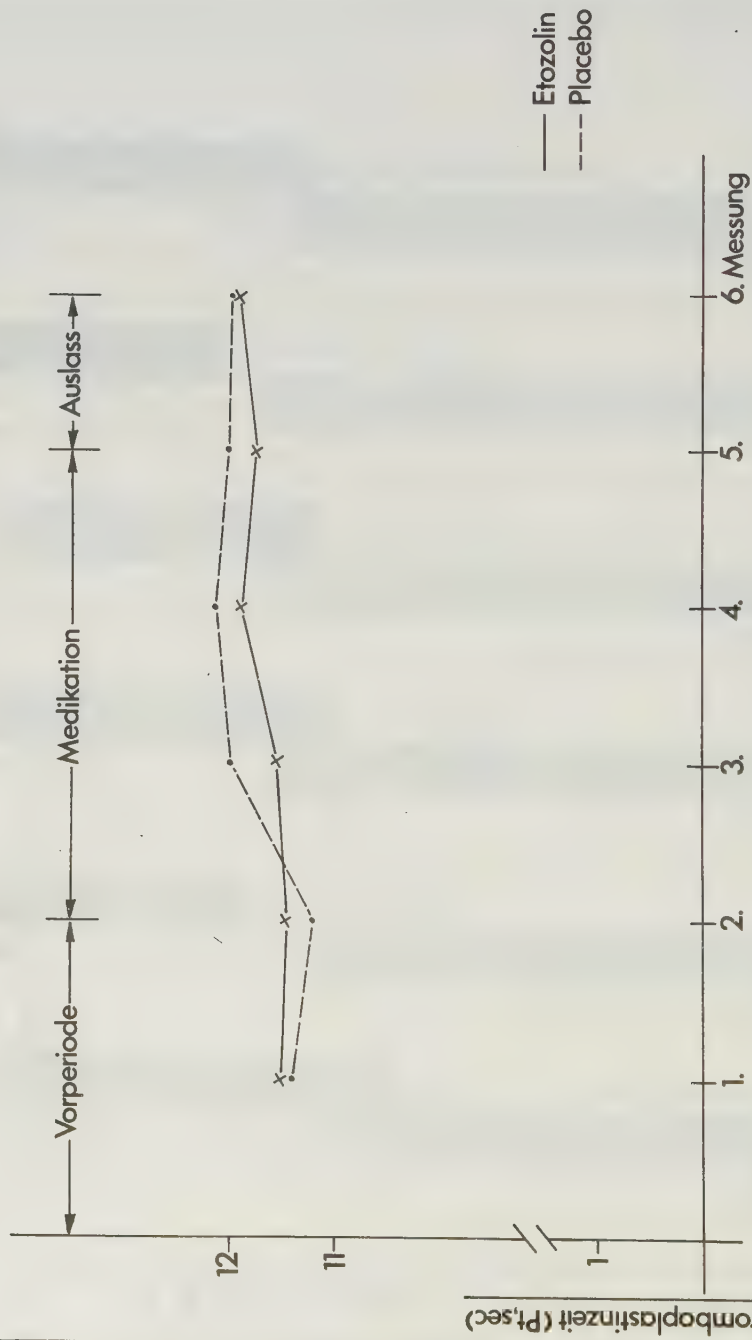


Abbildung 6

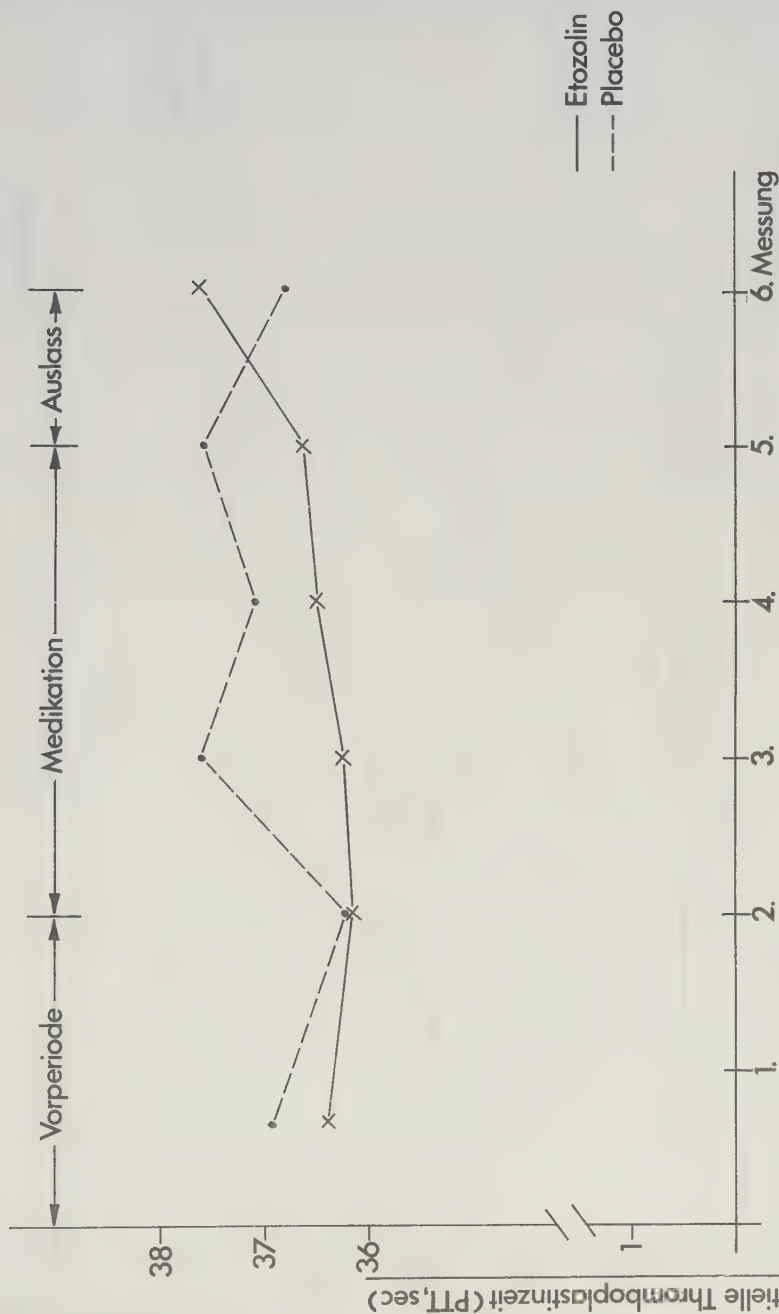


Abbildung 7

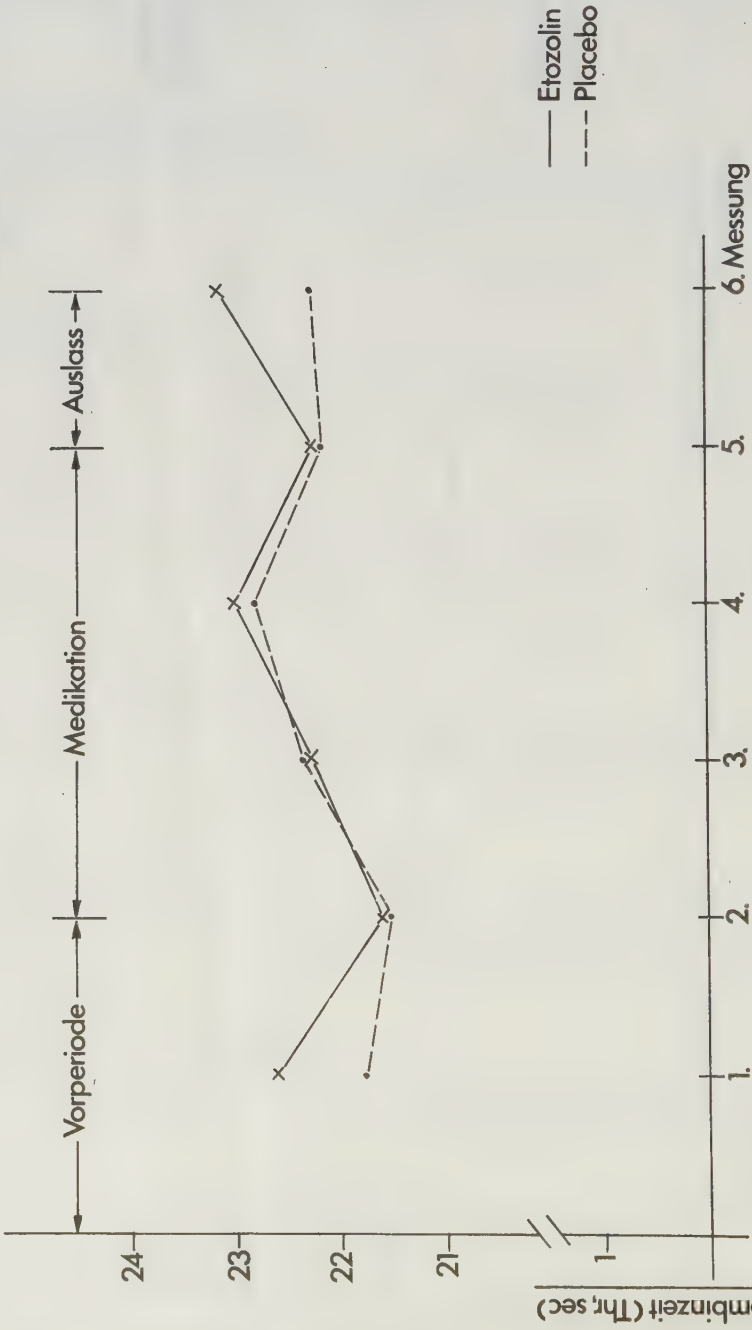


Abbildung 8

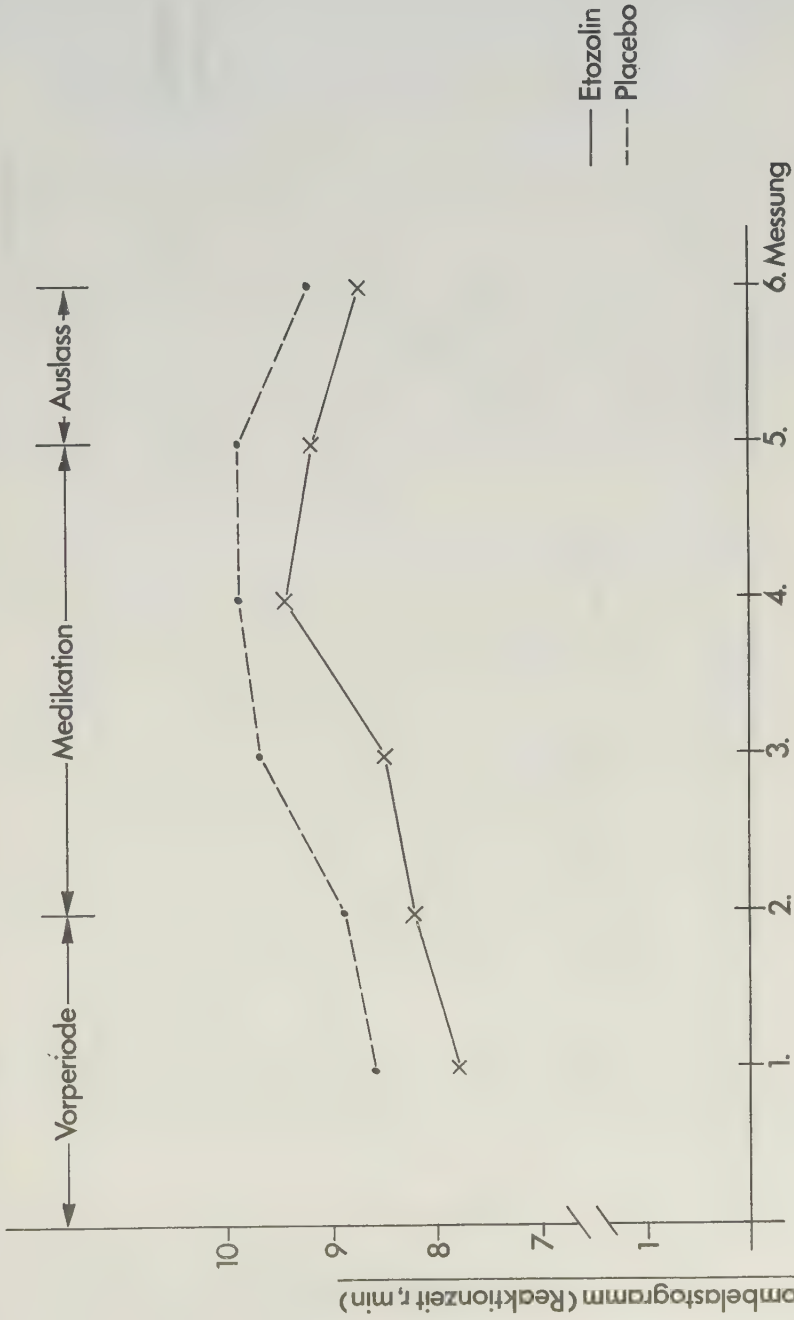
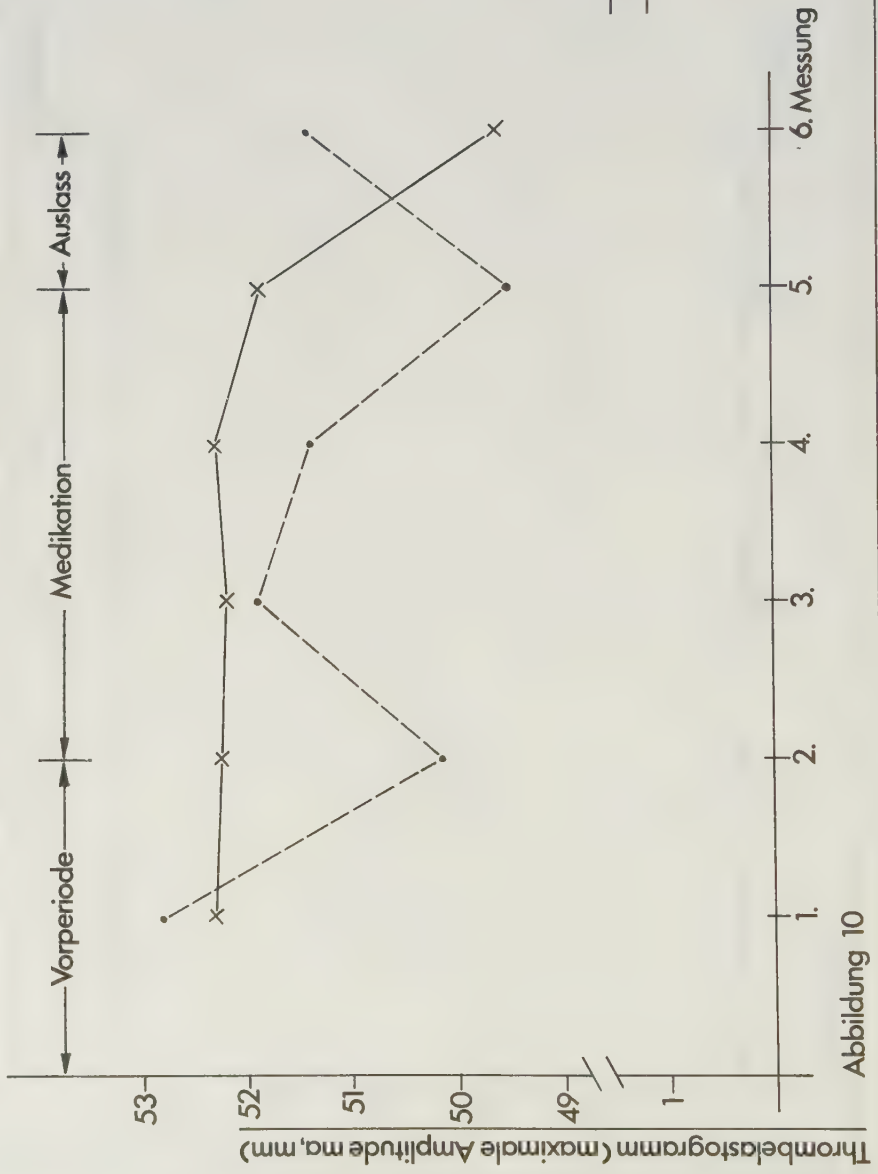


Abbildung 9



D. Diskussion

I. Fehlermöglichkeiten

1.) Fehler der Methode

Die Meßergebnisse können zu einem gewissen Teil durch Fehler, die in der Untersuchungsmethode liegen, beeinflußt sein. Wir denken hier besonders an die erhaltenen Meßwerte der Thrombelastographie (maximale Amplitude ma, mm) zu den Zeitpunkten 1 (Vorperiode) und 5 (Messung am Ende der Medikamentation) in der Placebogruppe. Zu den methodischen Fehlern gehören verschiedene Faktoren wie:

- a) Im Thrombelastographen zerkratzte Küvetten und Stempel, daher sind Einweg-Polysterol-Küvetten und -Stempel vorteilhaft.
- b) Ungenügende Ölfüllung im Schwingungsdämpfer.
- c) Nicht erschütterungsfreie Aufhängung der gesamten Apparatur.
- d) Nicht bis zum Anschlag heruntergedrehte Stempel.
- e) Ungenügende Vorwärmzeit der Küvetten.
- f) Nicht ausreichende Beschichtung mit Paraffinöl.
- g) Stufenphänomene durch mechanischen Abriß des Gerinnsels.

2.) Anzahl der Elemente

Der empfindlichste Mangel der statistischen Auswertung einer solchen Studie ist die geringe Menge der Elemente, ist die kleine Probandenzahl. Selbst größere Unter-

schiede zwischen den beiden Gruppen als die gefundenen, wie z.B. imTEG (maximale Amplitude) bei der 5. Messung am Ende der Medikation, müßten als fraglich bezeichnet werden. Hier müßten in einer weiteren Studie mit größerer Probandenzahl Ergebnisse abgesichert werden.

3.) Kontrolle der Medikation

Von ähnlicher Bedeutung wie die möglichen Meßfehler ist die grundsätzlich geringe Kontrollmöglichkeit der geforderten Einnahme der Testmedikamente, besonders bei ambulanten Probanden wie in unserer Studie.

So konnten von den Untersuchern nur die allergrößten Unregelmäßigkeiten in der Tabletteneinnahme aufgedeckt werden. Man ließ sich nach der 2. Medikationsperiode die Kapselbehälter zurückgeben und überprüfte die restliche Tablettenzahl.

Diesem Problem kann nur die beaufsichtigte Tabletten-einnahme z.B. bei stationärer Beobachtung Abhilfe schaffen. Die zeitliche und personelle Realisierbarkeit einer solchen Untersuchung muß in Frage gestellt werden.

4.) Gegenseitige Beeinflussung der Probanden

Eine weitere unerwünschte Beeinflussung der Ergebnisse entstand möglicherweise durch den persönlichen Kontakt der Probanden untereinander. Subjektive Eindrücke und Erfahrungen mit der Testsubstanz wurden so unkontrollierbar ausgetauscht und angeglichen. Betroffen waren

wahrscheinlich die erlebten Nebenwirkungen, die Regelmäßigkeit der Medikation und eine gewisse Ablehnung des Versuchs.

Es war nicht möglich, Probanden mit ähnlichen Beschwerden zu isolieren, um "Stimmungsmache und subjektive Trends zu vermeiden.

Nebenwirkungen

Das antihyperton wirkende Saluretikum Etozolin ist nicht frei von Nebenwirkungen, wie alle Saluretika. Die durch Saluretika bewirkte Elektrolytausscheidung entspricht nicht der Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit. Die pharmakologische Wirkung der Saluretika führt demzufolge zu spezifischen Effekten, die von den allgemeinen Nebenwirkungen zu unterscheiden sind. Diese unerwünschten Auswirkungen der spezifischen pharmakologischen Wirkung sind vorwiegend Störungen des Elektrolytstoffwechsels, die im wesentlichen den Kalium-, Chlorid- und Natriumbikarbonatstoffwechsel betreffen. Diese können bereits bestehende Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes weiter verschlechtern. Demgegenüber sind die allgemeinen Nebenwirkungen, die nicht mit der pharmakologischen Wirkung verknüpft sind, relativ selten und gering. Exakte statistische Angaben über Nebenwirkungen der Saluretika liegen nicht vor, obwohl Saluretika zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln gehören. Holtmeyer und Heilmeyer (1967) versuchten durch Auswertung der Weltliteratur Anhaltspunkte über mögliche Nebenwirkungen der Saluretika zu gewinnen.

Sie verglichen Saluretika, die in vielen Ländern an der Spitze der Hochdruckbehandlung stehen, mit anderen Antihypertonika (Methyl-Dopa, Guanethidin, Hydralazin, Reserpin). Nach Auswertung von 3479 dokumentierten Fällen kamen sie zu dem Ergebnis, daß die Nebenwirkungen

der Saluretika auf dem Magen-Darm-Trakt, das Zentralnervensystem, Herz und Kreislauf, sowie andere Organe im Vergleich zu den anderen Antihypertonika verschwindend gering sind. Am häufigsten werden gastrointestinale Beschwerden genannt, die aber nach Saluretika wesentlich seltener auftreten als nach Verabreichung von Ganglienblockern, Guanethidin oder Hydralazin.

Die in unserer Untersuchung beobachteten allgemeinen Nebenwirkungen bestätigen die oben angeführten Beobachtungen. Nur in zwei Fällen waren die Beschwerden so stark, daß der Versuch abgebrochen werden mußte.

Die bereits erwähnten leichteren Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt scheinen die häufigsten Nebenwirkungen des Etozolins zu sein. So wurden bei den Patienten Nr. 6, 11 und 20 kurzzeitig Magenschmerzen und/oder Durchfall beobachtet.

Die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß eine Beeinflussung der von uns untersuchten Parameter des Blutgerinnungssystem (PT, PTT, Thr, TEG) durch das Saluretikum Etozolin bei gesunden Freiwilligen auszuschließen ist.

E. Zusammenfassung

1. Der Einfluß des Diuretikums Etozolin auf das Blutgerinnungssystem von gesunden Probanden wurde in einem Doppelblindversuch mit Placebogruppe untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich die folgenden Gerinnungsparameter bestimmt: Thromboplastinzeit, Partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Thrombelastogramm (maximale Amplitude) und Thrombelastogramm (Reaktionszeit).

Weitere Parameter und klinische Ergebnisse dieser Teamarbeit werden von anderen Untersuchern veröffentlicht.

2. Statistisch wurden keine signifikanten Veränderungen der gemessenen Parameter des Blutgerinnungssystems zwischen Etozolin und Placebo festgestellt.

3. Auffällig ist die höhere Zahl der klinischen Nebenwirkungen (Tabelle XI, Seite 30) in der Etozolin-Behandlungsgruppe. Versuchsabbrüche in Folge von Nebenwirkungen (Tabelle I, Seite 18) kamen in der Placebogruppe nicht vor.

Jedoch ist der Unterschied wegen der geringen Gesamtzahl der Probanden statistisch kaum abzusichern.

4. Für die Therapie mit Etozolin ist festzuhalten: Obwohl die Meßwerte kaum Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen der Etozolin- und der Placebogruppe in Bezug auf das Blutgerinnungssystem

geben, müssen die klinisch beobachteten Nebenwirkungen (zwei Ausfälle in Folge von schweren Kopfschmerzen und Schwindel, sowie "leichtere" Nebenwirkungen, die nicht zum Abbruch zwangen, wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Durchfall, Urticaria, Schwächegefühl, Magenschmerzen, Gliederschmerzen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Durst) bei der Therapie mit Etozolin berücksichtigt werden.

Gegebenenfalls sollte das Mittel in solchen Fällen durch ein anderes Diuretikum ersetzt werden.

F. Literaturverzeichnis

=====

1. Biggs, R., u. R.G. Mac Farlane: Human Blood Coagulation and its Disorders, Blackwell Sc Publications Oxford, 183, 1962
2. Bourgain R., Todd M., Symons C., Herzig L., Wrigt J.: A comparative study of Marcumar, Tromexan and Dicumarol. Schweiz. med. Wschr. 29, 820, 1954
3. Estler, C.J.: Phamakologie für Zahnmediziner. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1974, S. 144
4. Holzgreve, H.: Diuretika. Allgemeine Einführung. In Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Herausgegeben von H.T. Kuemmerle und N. Goossens. Georg Thime Verlag, Stuttgart, 1973, S. 709
5. Hartert, I.
Messende Verfolgung der Blutgerinnung mit dem Hellige Thromb-Elastographen
Hellige Nachrichten 13: 5-8 (1954)
6. Kuschinsky, G., Lüllmann H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972, S. 80, 81
7. Langdell R.D., Wagner R.H., Brinkhous K.M.: Effect of Antihemophilic Factors on One-Stage Clotting Test. J. lab. clin. Med. 41, 637, 1953
8. Marx R.: Wirkung und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendung von Cumarin- und Indandionderivaten; in Zuckschwerdt L., Thies H.A.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, 11 - 20

9. Miale J.B.: Routine Evaluation of Bleeding Tendency in Surgical Patients. J. Amer. med. Ass. 185, 752, 1963
10. Nye S.W., Graham J.B., Brinkhous K.M.: The Partial Thromboplastin Time as a Screening Test for the Detection of latent Bleeders. Amer. J. med. Sci. 243, 279, 1962
11. Proctor R.R., Rapaport S.J.: The Partial Thromboplastin Time with Kaolin. Amer. J. clin. Path. 36, 216, 1961
12. Quick A.J.: The prothrombin in hemophilia and in obstructive Jaundice. J. biol. Chem. 109, 73, 1935
13. Schettler, G.: Innere Medizin, Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972, S. 148 - 151
14. Trobisch, H.: Die Partielle Thromboplastinzeit. In: Laboratoriumsblätter für med. Diagnostik, Hrsg.: Hoechst AG., Abt. Behring-Präparate, 4, 26, 1969

G. Lebenslauf

25. April 1946	als Sohn des Zahnarztes Dr. Karl Fasbender und seiner Ehefrau Grete, geb. Bruns, in Gronau geboren
1953	Eintritt in die Volksschule Elze, Kreis Alfeld
1959	Übertritt in das neusprachliche Gymnasium Christopherus-Schule Elze
1969	Reifeprüfung
1969 WS	Zulassung zum Studium der Zahnheilkunde
1971 SS	Zulassung zum Studium der Humanmedizin
Februar 1976	Staatsexamen der Zahnheilkunde Promotion in der Zahnmedizin
Februar 1977	Staatsexamen der Humanmedizin

